

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2004 (29.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/009093 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/575**,
31/405, 31/216, 31/716, 35/78, A23L 1/30, A61P 3/06

(74) Anwälte: **ZOUNEK, Nikolai** usw.; Industriepark Kalle-
Albert, Rheingastrasse 190-196, 65174 Wiesbaden (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP2003/007624**

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2003 (15.07.2003)

(25) Einreichungssprache: **Deutsch**

(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**

(30) Angaben zur Priorität:
102 33 342.4 23. Juli 2002 (23.07.2002) DE
103 03 900.7 31. Januar 2003 (31.01.2003) DE
103 20 983.2 9. Mai 2003 (09.05.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US*): **NUTRINOVA NUTRITION SPECIALTIES
& FOOD INGREDIENTS GMBH** [DE/DE]; Brün-
ingstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HABER, Bernd**
[DE/DE]; Steubenstrasse 6, 55126 Mainz (DE). **TER
MEER, Hans-Ulrich** [DE/DE]; Fuchshohl 80, 60431
Frankfurt am Main (DE). **Hausmanns, Stephan** [DE/DE];
Herderstrasse 31, 65185 Wiesbaden (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **CHOLESTEROL-REDUCING AGENT MADE OF DIETARY FIBRE AND CHOLESTEROL-REDUCING
SUBSTANCES**

(54) Bezeichnung: **CHOLESTERINSENKENDES MITTEL AUS BALLASTSTOFFEN UND CHOLESTERINSENKENDEN
STOFFEN**

(57) Abstract: The invention relates to cholesterol reducing agents made of dietary fibre and at least one cholesterol-reducing active
ingredient. The invention also relates to a method for the production of said agent and the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft cholesterinsenkende Mittel, bestehend aus Ballaststoffen und mindestens einem
cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Mittel sowie ihre Verwen-
dung.

BEST AVAILABLE COPY

WO 2004/009093 A1

Cholesterinsenkendes Mittel aus Ballaststoffen und cholesterinsenkenden Stoffen

Die Erfindung betrifft cholesterinsenkende Mittel aus Ballaststoffen und mindestens einem cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Mittel sowie ihre Verwendung.

Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislauf-erkrankungen gesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL-Cholesterin, dringend geboten. Hierzu wurden eine Reihe von Lösungsansätzen bisher beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksame Substanzen wie Statine (u. a. US 4,231,938, US 4,444,784, US 4,346,227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (u. a. US 5,998,400, US 6,277,831, US 6,221,897) oder Gallensäureensequestrantien (u. a. US 4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v. a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole, und die Ester der genannten Verbindungsklassen (u. a. WO 96/38047, WO 99/56558, US 6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen zum Verzehr geeignet (z. B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals in ihrer Anwendung beschränkt. Weitere natürliche cholesterinsenkende Wirkstoffe schließen auch Extrakte aus weiteren pflanzlichen Quellen ein wie z. B. Artischockenextrakte, tocotrienolreiche Extrakte, Knoblauch oder Guglipidextrakte wie sie beispielsweise in den Schriften EP-A-1 238 590 oder IN-A-166998 erwähnt sind.

Auch sojaproteinhaltige Produkte zeigen cholesterinsenkende Eigenschaften (Anderson J W, Johnstone B M, Cook-Newell M E, Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids, NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1995, 333(5), 276-82).

Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Für Ballaststoffe als typische Lebensmittelkomponenten ist allgemein bekannt, dass ein hoher Ballaststoffkonsum in der Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät positiv mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist (Jacobs et al. 1998; Am J Clin Nutr. 68: 248-257; Wolk et al. 1999; JAMA 2281: 1998-2004). Neben Vollkorngetreide wie Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw., die allgemein ballaststoffreich sind, können auch andere Ballaststoffe einen positiven Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhter Cholesterinspiegel leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen wie z. B. β -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

Es sind weiterhin als Lebensmittelkomponenten Levane bekannt, die Serumcholesterinwerte selektiv, d. h. ohne Senkung des Triglycerol- oder Glucosespiegels, im Serum signifikant senken können (Yamamoto et al. 1999, J. Nutr. Biochem. 10, 13-18, und Yamamoto et al. 2000, Hydrocolloids Part 2, Fundamentals and Application in Food, Biology and Medicine, Elsevier, 2000, 399-404).

Es sind weiterhin als Lebensmittelkomponenten wasserunlösliche Johannisbrotfasern, bevorzugt solche hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A-0 616 780, bekannt, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001; Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten

Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt.

Die erreichbaren Effekte liegen bei den Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, angereicherte Diät damit einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend.

Eine synergistische, cholesterinsenkende Wechselwirkung zwischen Lebensmittelkomponenten, insbesondere Ballaststoffen wie Johannisbrotfaser oder Levane, und Wirkstoffen ist nicht bekannt. Innerhalb der Gruppe der Lebensmittelkomponenten ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung bei löslichen Ballaststoffen von Johannisbrotkernmehl mit wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs beschrieben worden (Peres-Ollerios et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178).

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, auch in Kombination mit anderen Therapiemitteln. Kombinationstherapien zur Erhöhung der Wirksamkeit mit verschiedenen cholesterinsenkenden Wirkstoffen oder auch anderen Therapiemitteln wie z. B. für Herz-Kreislaufferkrankungen sind aufgrund verschiedener gefährlicher Kontraindikationen nicht immer nutzbar. So zeigen z. B. Kombinationen von Fibraten mit Statinen eine erhöhte Gefahr für Myopathiesyndrome, die im Fall von Kombinationen von Cerivastatin mit Gemfibrozil sogar tödlich enden könnten.

Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterin-

senkern auftreten.

Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenkern (z. B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

In der WO 03/018024 werden Kombinationspräparate aus einem Ballaststoff und 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxiderivaten und in der WO 03/018059 Kombinationspräparate aus einem Ballaststoff und arylsubstituierten Propanolaminderivaten vorgeschlagen.

Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf nach cholesterinsenkenden Mitteln, die bei gleicher oder sogar verbesserter Wirksamkeit die verabreichten Mengen des jeweiligen Wirkstoffes reduzieren und somit die eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und Kosten, insbesondere von Langzeittherapien, verringern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch cholesterinsenkende Mittel aus mindestens einem Ballaststoff und mindestens einem cholesterinsenkenden Wirkstoff.

Unter Ballaststoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Bestandteile der Pflanzenzellen und/oder isolierte natürliche oder durch technologische Verfahren gewonnene Stoffe, z. B. Extrakte, verstanden, die durch das menschliche Enzymsystem im Dünndarm nicht zu resorbierbaren Komponenten abgebaut werden. Sie können aber teilweise oder vollständig von der Dickdarmflora fermentiert werden. Die Ballaststoffe können beispielsweise aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen ausgewählt werden: Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen), Haferkleie (β -Glukan), Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, Inulin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojakleie, Dextrine, Arabinoxylane, Arabinogalactane und Levane.

Bevorzugte Ballaststoffe im Sinne der Erfindung sind Johannisbrotfasern und Levane.

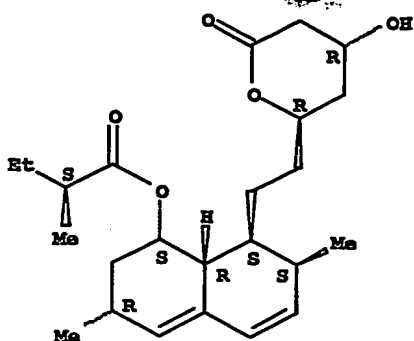
Insbesondere bevorzugte Ballaststoffe im Sinne der Erfindung sind Johannisbrotfasern, wobei solche ganz besonders bevorzugt sind, die durch einen hohen Gehalt an unlöslichen Ballaststoffen, aber auch Polyphenolen gekennzeichnet sind. Der Gehalt an Gesamt-Ballaststoffen der Johannisbrotfaser, bestimmt nach AOAC-Methode 985.29, beträgt mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt jedoch mindestens 80 Gew.-% (jeweils bezogen auf die Trockenmasse). Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 991.42, beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt jedoch mindestens 70 Gew.-% (jeweils bezogen auf die Trockenmasse). Der Ballaststoff wird so hergestellt, dass man das von den Johannisbrotkernen befreite Fruchtfleisch in einem kontinuierlichen Extraktionsprozess überwiegend von den wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten trennt und den so gewonnenen Rückstand trocknet, vermahlt und gegebenenfalls siebt, wobei Partikelgrößen von $< 1000 \mu\text{m}$, bevorzugt $< 500 \mu\text{m}$ und insbesondere bevorzugt von $< 200 \mu\text{m}$ erhalten werden. Besonders bevorzugt ist das Verfahren nach EP-A-0 616 780. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

Unter Levan im Sinne der Erfindung wird ein beta-2,6,-Polyfructan verstanden, welches je nach Gewinnung oder Herstellung zusätzliche beta -2,1-fructofuranosyl-Bindungen und Molekulargewichte (M_w) zwischen 10^3 und 10^7 aufweisen kann. Der Ballaststoff kann z. B. so hergestellt werden, dass Saccharose in einer biokatalytischen Reaktion mit Hilfe eines Enzyms der katalytischen Aktivität einer Levansucrase zu Levan umgesetzt und anschließend filtriert, gewaschen und getrocknet wird. Dabei kann Levansucrase allein oder gemeinsam mit weiteren Glycosyltransferasen zur Herstellung verzweigter Levane eingesetzt werden. Bevorzugt ist das Verfahren nach WO 99/40217 oder WO 00/31287. Besonders bevorzugt ist eine Steuerung des Herstellprozesses in der Art, dass besonders langkettige Levane mit hohen Molmassen $> 5 \times 10^5$ hergestellt werden. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

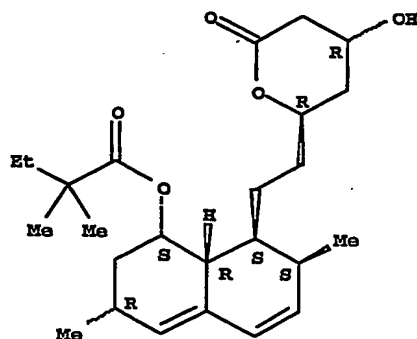
Unter cholesterinsenkenden Wirkstoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Wirkstoffe verstanden, die einen erhöhten Cholesterinspiegel (> 200 mg/dl), insbesondere LDL-Cholesterolspiegel > 130 mg/dl, senken können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass sie spezifisch bestimmte Stoffwechselprozesse beeinflussen und dadurch sekundär zu einer Senkung des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins (in der Regel zwischen 10 und 55 %) führen.

Zu den Wirkstoffen im Sinne der Erfindung zählen cholesterinsenkende Stoffe aus der Gruppe der Statine, der Gallensäurenresorptionsinhibitoren und Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, aber auch die Gruppe der Phytosterine und pflanzlichen Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte, z. B. aus Artischocken oder Guglipid, als auch soja-proteinhaltige Produkte.

Unter der Wirkgruppe Statine werden Verbindungen wie Lovastatin [s. Formel 1 unten] (z. B. US-A-4,231,938), Paravastatin (z. B. US-A-4,346,227), Simvastatin [s. Formel 2 unten] (z. B. US-A 4,444,784), Fluvastatin (z. B. US-A-5,354,772), Atorvastatin (z. B. US-A-5,273,995) oder Cerivastatin (z. B. US-A-5,177,080) verstanden, die spezifisch über eine Hemmung der Cholesterinsynthese (HMG CoA Reduktase Inhibitoren) in der Leber wirken. Diese Wirksubstanzen sind mehrfach beschrieben und werden zur Cholesterinabsenkung als Arzneimittel und zur Therapie (z. B. US-A-6,180,660) breit eingesetzt.



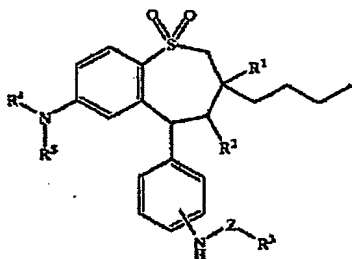
Formel 1: Lovastatin



Formel 2: Simvastatin

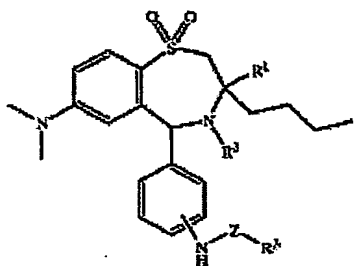
Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor vermittelten Prozess verhindern. Dies sind insbesondere Benzothiazepinderivate (US 5,998,400, US 6,277,831), Benzothiepin-1,1-dioxidderivate (US 6,221,897, WO 97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß den Formeln 3 und 4, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption bewirken.

Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor vermittelten Prozess verhindern. Dies sind insbesondere Benzothiazepinderivate (US 5,998,400, US 6,277,831), Benzothiepin 1,1 dioxidderivate (US 6,221,897, WO 97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß den Formeln 3 und 4, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption bewirken.



Formel 3: Benzothiepin-Derivate

(mit $R = C_6H_4NHZR_3$; $R^1, R^4, R^5 = Me, Et, Pr, Bu$; $R^2 = H, OH, NH_2, \text{Amino(alkyl)}$; $R^3 = \text{Zuckerrest}$; $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-NH-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-O-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)



Formel 4: Benzothiazepin-Derivate

(mit $R^1 = Me, Et, Pr, Bu$; $R^2 = H, OH$; $R^3 = \text{Zuckerrest}$; $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-NH-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-O-}, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)

Cholesterinabsorptionsinhibitoren sind Wirkstoffe, die im Darm den Rezeptor vermittelten Transport von Cholesterin inhibieren und somit die Ausscheidung des Cholesterins erhöhen, was letztendlich zu einer moderaten Absenkung der Serumcholesterinspiegel führt. Dazu zählen insbesondere Hydroxy substituierte Azetidinon-

Cholesterinabsorptionsinhibitoren der Gruppe 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3 hydroxypropyl] 4(S) 4 hydroxyphenyl 2 azetidinon) und 1-(4-fluorophenyl)-3(R) [3(R) (4 fluorophenyl)-3 hydroxypropyl]-4(S) 4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und ihre pharmakologisch wirksamen Salze oder auch substituierte β -Lactam-Cholesterinabsorptionsinhibitoren (z. B. WO-A-95/35277, WO-A-02/058733, WO-A-02/50060).

Zur Gruppe der Fibrate gehören u. a. Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clinofibrat, Binifibrat, Lfibrol, Fenofibrat, Gemfibrozil oder Etofibrat. Je nach Krankheitsbild haben Fibrate eine moderat senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin bei leichter Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte. Serumtriglyderide werden durch Fibrate stärker beeinflusst.

Nicotinsäurederivate im Sinne der Erfindung sind natürliche oder synthetisch hergestellte Nicotinsäure, ihre Ester oder synthetischen Derivate wie z. B. Niceritrol, Nicofuranose, β -Pyridylcarbinol oder Acipimox. Diese Substanzgruppe hat einen moderaten Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin bei gleichzeitig verbesserten HDL-Cholesterinspiegeln.

Unter Phytosterinen im Sinne der Erfindung werden 4-Dimethylsterine, 4-Monomethylsterine und 4,4-Dimethylsterine und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an Phytosterinen verstanden. Dazu zählen β -Sitosterol, Campesterol, Stigmatosterol, Brassicasterol, Desmosterol, Chalinosterol, Poriferasterol, Clionasterol und alle ihre natürlichen oder synthetischen oder isomeren Derivate. Unter pflanzlichen Stanolen werden hydrierte Pflanzensterine verstanden wie z. B. Campestanol, Sitostanol und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an pflanzlichen Stanolen.

Weitere pflanzliche Extrakte mit cholesterinsenkennder Wirkung schließen u. a. Artischockenextrakte und Extrakte aus Knoblauch und Guglipid mit ein. Sie wurden schon lange als Naturheilmittel eingesetzt und zeigen moderate Wirksamkeit auf

den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel.

Guglipid (CAS 39025-24-6) im Sinne der Erfindung ist das Pflanzenexudat von *Commiphora mukul.* (auch *Commiphora wightii* oder *Balsamodendron mukul*), einem baumähnlichen Gewächs aus der Familie der *Burseraceae*. Guglipid im Sinne der Erfindung ist ebenfalls das in der arjuvedischen Medizin verwendete "Guggulu", "Guggul", "Arka Guggalu" oder "Gum Guggul". Weiterhin sind Guglipide im Sinne der Erfindung die aus den Pflanzen der Familie *Burseraceae* gewonnenen Extrakte oder die daraus gewonnenen Isolate bzw. Reinsubstanzen. Guglipide im Sinne der Erfindung sind auch die Guggulsterine und deren Isomere wie z. B. Z-Guggulsterin (CAS 85769-67-1), Guggulsterin I (CAS 39025-25-7), Guggulsterin II (CAS 39025-26-8), Guggulsterin III (CAS 39025-27-9), Guggulsterin IV (CAS 20281-70-3), Guggulsterin V (CAS 6120-71-4), Guggulsterin VI (CAS 61391-01-3), 16-Epiguggulsterol III (CAS 84709-26-2), E-Guggulsterin, M-Guggulsterin, Dihydro-Guggulsterin-M, Guggulsterin-Y sowie Guggulsterone. Weiterhin sind Guglipide im Sinne der Erfindung alle in den Pflanzen der Familie *Burseraceae* gefundenen Pflanzensterole und Stanole, insbesondere Sitosterol, Stigmasterol, Cholesterol, Campesterol und α -Spinasterol. Des weiteren sind Guglipide im Sinne der Erfindung pharmazeutische Produkte, welche aus dem Pflanzenexudat oder den reinen chemischen Verbindungen hergestellt wurden, wie beispielsweise "Gugulipid" der Firma Legere Pharmaceuticals oder Nahrungsergänzungsmittel bzw. Nahrungsmittelzusatzstoffe wie z. B. "CholestGar" der Firma Planetary Formulas.

Unter sojaproteinhaltigen Produkten im Sinne der Erfindung werden Lebensmittel oder Lebensmittelzutaten verstanden, die aus ganzen Sojabohnen bestehen oder aus solchen hergestellt wurden, aber auch solche, die verarbeitete Sojaproteinprodukte enthalten. Dazu zählen insbesondere Sojaproteinisolate, Sojaproteinkonzentrate, Sojamehle, texturierte Sojaproteine (TSP) oder texturierte Pflanzenproteine (TVP). Zusätzlich zu dem Proteinanteil können diese Lebensmittel und Lebensmittelzutaten andere natürlich vorkommende Sojakomponenten wie Isoflavone, Ballaststoffe und Saponine enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Darüber hinaus können die cholesterinsenkenden Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Antioxidantien usw. enthalten. Die Kombination von Ballaststoff, insbesondere Johannisbrotfaser, und Wirkstoffen kann auch in Form von zwei verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Ballaststoffe, insbesondere die Johannisbrotfaser, gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack oder Fruchtriegel oder Getränkpulver an. Darüber hinaus ist auch der direkte Zusatz des Ballaststoffes in Lebensmittel eigener Herstellung sowie ein Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel typischer Form (u. a. Tabletten, Dragees, Kapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich, während die Wirkstoffe eher in Arzneimittel typischer Weise verabreicht werden (u. a. Tabletten, Dragees, Kapseln, Sachets, Granulate usw.).

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind Mittel, welche als Ballaststoffkomponente eine Kombination von Johannesbrotfasern und Levanen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten die Wirkstoffe in Mengen, die bei 2- bis 3-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforderlich sind. Die Ballaststoffkomponente und bevorzugt die Johannesbrotfaser sind in den erfindungsgemäßen Mitteln ebenfalls in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken. Die Tagesdosis an Ballaststoffen kann dabei im Bereich von 1 bis 50 g, üblicherweise von 1 bis 25 g, bevorzugt von 5 bis 15 g und besonders bevorzugt 5 bis 10 g, liegen. Sie wird in diesen Mengen in Kombination mit den tagesüblichen Dosen der Wirkstoffe eingesetzt, wenn eine besonders weitgehende Reduktion des Cholesterinspiegels angestrebt wird. Für die bisher für Einzelanwendung notwendigen Konzentrationen an Wirkstoffen können die Einsatzkonzentrationen aufgrund von Synergien bis zu 90% reduziert werden. Gegebenenfalls vorhandenen Additive können in Konzentrationen zweckmäßigerweise von 1 bis 90 Gew. %, insbesondere von 10 bis 60 Gew. %, (bezogen auf die

jeweilige Zubereitungsform) zugesetzt werden.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel verfährt man am besten so, dass man die gewünschten Mengen an Ballaststoff und Wirkstoff miteinander mischt, sprühtrocknet, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert. Des weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen, aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Ballaststoffen, insbesondere Johannisbrotfaser, und cholesterinsenkenden Wirkstoffen zu einer deutlich stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels führt als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten. Überraschend dabei ist, dass die zusätzliche Gabe von Ballaststoffen, insbesondere von Johannisbrotfaser oder Levan, zu den Wirkstoffen die Aktivität der Wirkstoffe nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung beider Stoffe erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterinspiegels als bisher zu erreichen oder Effekte in vergleichbarer Höhe wie bisher, jedoch mit geringeren Wirkstoffmengen, zu erzielen. Sie stellen damit einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden zweckmäßigerweise in einer geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten Zubereitung eingesetzt. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung, aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z. B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere

Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich aber auch getrennt in Form einer Arzneimittelzubereitung des Wirkstoffs und eines den Ballaststoff enthaltenden Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Für den Wirkstoff kommen dabei die gängigen Arzneimitteldarreichungsformen wie Tablette, Kapsel, Lösung zur Einnahme als Tropfen oder aufzulösende pulverförmige Zubereitung oder Granulate in Frage. Bei dieser Kombinationstherapie eignet sich als ballaststoffhaltiges Lebensmittel grundsätzlich jedes Lebensmittel, in das der Ballaststoff eingearbeitet werden kann, wobei sich Grenzen aus den Eigenschaften der Lebensmittelkomponente und des Ballaststoffes wie aus dem vorgesehenen Verwendungszweck ergeben. Besonders geeignet wären demnach Lebensmittel auf Getreidebasis wie Backwaren, Cerealien, Snack und Fruchtriegel, Desserts, spezielle Diätzubereitungen wie Getränke und insbesondere Pulvergetränke auf der Basis von Milch, Fruchtkonzentraten oder -pulvern, Kohlenhydraten oder Zuckeralkoholen. Bei Phytosterinen und Pflanzenstanolen kommen darüber hinaus fetthaltige Lebensmittel in Frage wie z. B. Pflanzenstreichfette, Dressings und Milchprodukte.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich weiterhin als Zutat in der Tierernährung oder als Futtermittel verwenden.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert.

Beispiel 1

Bestimmung der hypocholesterolämischen Wirkung von Johannisbrotfaser und Statinen in vivo

Der Hamster wird als geeignetes Tiermodell angesehen, um die vorliegende Erfindung darzulegen, auch wenn die metabolischen Vorgänge im Hamster und Menschen leicht differieren. Allerdings zeigen beide hier in Kombination getesteten

Substanzen für sich allein beim Menschen einen senkenden Effekt auf die Serumcholesterinwerte, insbesondere auf das LDL-Cholesterin. Die Wirkung einer kombinierten Gabe von Johannisbrotfaser und einem Statin, hier Simvastatin, in diesem Modell sollte daher Rückschlüsse auch für den Menschen geben.

Männliche Syrische Hamster (100-120 g zu Beginn der Studie) erhielten mit 0,35 % Cholesterin angereichertes Futter. Die Testsubstanzen Johannisbrotfaser, hergestellt nach dem Verfahren nach EP-A-0 616 780, und das Statin Simvastatin wurden einzeln oder in Kombination in das Futter mit eingemischt. Die Hamster wurden in Gruppen von 9 Tieren eingeteilt und über einen Zeitraum von 28 Tagen mit den Testsubstanzen behandelt. Nach Anästhesierung wurde Blut für die Bestimmung der Serumcholesterinwerte gewonnen. Die Serumcholesteringehalte wurden nach Gewinnung des Plasmas aus dem Vollblut mittels eines käuflich erwerblichen Enzymtest-Kits bestimmt. Die so ermittelten Gesamtcholesteringehalte der Testgruppen wurden gegen die Ergebnisse einer Kontrollgruppe, die keine Testsubstanzen erhielt, verglichen. Die Ergebnisse waren wie folgt:

Ergebnisse:

Behandlung	Gesamtcholesterin im Blutserum (mmol/l)	Änderungen zur Kontrolle in %
Kontrolle	7,65	-
Johannisbrotfaser 2,5 %	7,17	6
Simvastatin 1,5 mg%	6,50	15
Johannisbrotfaser 2,5 % + Simvastatin 1,5 mg%	5,73	25*

* Synergismus bezogen auf die Summe der Einzelwirkungen: + 19 %

Beispiel 2

Bestimmung der hypocholesterolämischen Wirkung von Johannisbrotfaser und Phytosterinen in vivo

Die Durchführung dieses Versuches erfolgte analog zu Beispiel 1. Anstelle des Simvastatins wurde Margarine mit Phytosterinen in das Futter der Hamster eingemischt. Die Endkonzentration der Phytosterine im Futter betrug 0,5 %.

Ergebnisse:

Behandlung	Gesamtcholesterin im Blutserum (mmol/l)	Änderungen zur Kontrolle in %
Kontrolle	8,55	-
Johannisbrotfaser 2,5 %	7,95	7
Phytosterine 0,5 %	7,09	17
Johannisbrotfaser 2,5 % + Phytosterine 0,5 %	6,16	28*

* Synergismus bezogen auf die Summe der Einzelwirkungen: + 17 %

Die Verwendungsmöglichkeiten der erfindungsgemäßen Mittel werden durch die folgenden Kombinationspräparate beispielhaft erläutert:

Beispiel 3

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

Simvastatin	5 mg
Johannisbrotfaser	3 g
Xanthan (Stabilisator)	150 mg
Vanillin	15 mg

Das Präparat in 150 ml lauwärmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

Beispiel 4

Kautablette

Vegapure® 50 TP	400 mg
(Phytosterinester, Cognis Nutrition & Health, Deutschland)	
Johannisbrotfaser	2 g
Sorbit	1,1 g
Magnesiumstearat	15 mg
Acesulfam-K	12 mg
Aspartam	12 mg
Schokoladenaroma	q.s.

Die Kautabletten werden in üblicher Weise gemischt und gepresst.

Beispiel 5

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

Lovastatin (MSD Sharp and Dome GmbH, D-85540 Haar)	10 mg
Levan	3 g
Xanthan (Stabilisator)	150 mg
Vanillin	15 mg

Das Präparat in 150 ml lauwarmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

* * * * *

Patentansprüche

1. Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, ausgenommen eine Kombination aus a) einem Ballaststoff und b) einem arylsubstituierten Propanolaminderivat oder 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxiderivat.
2. Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens einen Ballaststoff in einer Tagesdosismenge von 1 bis 50 g und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Vollkorngetreide, Haferkleie, β -Glukan, Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, Inulin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojakleie, Dextrine, Arabinoxylane, Arabinogalactane und Levan.
4. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
5. Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff Levan ist.
6. Mittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff Johannisbrotfaser ist.
7. Mittel nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff in Wasser unlöslich ist.

8. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Statine, Inhibitoren der Gallensäurenresorption, Gallensäuren-sequestrantien, Fibrate, Nicotinsäurederivate, Phytosterine, pflanzliche Stanole, cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte, Guglipid und sojaprotein-haltige Produkte.
9. Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, ausgenommen ein arylsubstituiertes Propanolaminderivat oder 1,4-Benzothiepin-1,1-dioxiderivat, in getrennten Darreichungsformen.
10. Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat, enthaltend mindestens einen Ballaststoff in einer Tagesdosismenge von 1 bis 50 g und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff, in getrennten Darreichungsformen.
11. Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ein Lebensmittel ist.
12. Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 9, 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, dass der cholesterinsenkende Wirkstoff ein Lebensmittel oder Arzneimittel ist.
13. Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
14. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Arzneimittels.
15. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.

16. Verwendung nach Anspruch 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.
17. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Lebensmittels oder einer Lebensmittelzutat.
18. Verwendung nach Anspruch 17 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Lebensmittels oder einer Lebensmittelzutat.
19. Verwendung eines Kombinationspräparats nach Anspruch 9 oder 10 zur Herstellung eines Arzneimittels.
20. Verwendung nach Anspruch 19 zur Herstellung eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.
21. Verwendung nach Anspruch 19 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.
22. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 in der Tierernährung.
23. Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 8 zur Herstellung eines Futtermittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/07624

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/575 A61K31/405 A61K31/216 A61K31/716 A61K35/78
A23L1/30 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A23L A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 2 329 334 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD) 24 March 1999 (1999-03-24)	1-3,7-23
Y	claims 3-7 examples 1-3 page 2, line 28 - line 30	4,5
X	DE 100 63 288 A (WESERGOLD GETRAENKEINDUSTRIE G) 4 July 2002 (2002-07-04)	1,3,6-8, 13,17,18
Y	claims 1,13	4,5
X	WO 01 30359 A (SJOEBERG KJELL ;TRIPLE CROWN AB (SE)) 3 May 2001 (2001-05-03)	1,3,8, 17,18
Y	claims 1,2	4,5

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2003

Date of mailing of the international search report

16/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Sindel, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/07624

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1-2, 9-10
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See further INFORMATION SHEET PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/07624

Continuation of I.2

Claims: 1-2, 9-10

The current Claims 1-2 and 9-10 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the bulkage and anticholesteremics according to Claims 3 and 8.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07624

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2329334	A	24-03-1999	NONE	
DE 10063288	A	04-07-2002	DE 10063288 A1	04-07-2002
WO 0130359	A	03-05-2001	SE 517769 C2	16-07-2002
			AU 1321101 A	08-05-2001
			EP 1227816 A1	07-08-2002
			WO 0130359 A1	03-05-2001
			SE 9903915 A	30-04-2001

INTERNATIONALES RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07624

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/575 A61K31/405 A61K31/216 A61K31/716 A61K35/78
A23L1/30 A61P3/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A23L A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 2 329 334 A (RECKITT & COLMANN PROD LTD) 24. März 1999 (1999-03-24)	1-3,7-23
Y	Ansprüche 3-7 Beispiele 1-3 Seite 2, Zeile 28 - Zeile 30	4,5
X	DE 100 63 288 A (WESERGOLD GETRAENKEINDUSTRIE G)	1,3,6-8, 13,17,18
Y	4. Juli 2002 (2002-07-04) Ansprüche 1,13	4,5
X	WO 01 30359 A (SJOEBERG KJELL ;TRIPLE CROWN AB (SE)) 3. Mai 2001 (2001-05-03)	1,3,8, 17,18
Y	Ansprüche 1,2	4,5

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

24. September 2003

Absenddatum des Internationalen Recherchenberichts

16/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Sindel, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/07624

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
 weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☒ Ansprüche Nr. 1-2, 9-10
 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
 siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210

3. ☐ Ansprüche Nr.
 weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-2, 9-10

Die geltenden Patentansprüche 1-2 und 9-10 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Ballaststoffe und cholesterinsenkende Wirkstoffe gemäß der Ansprüche 3 und 8.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07624

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2329334	A	24-03-1999	KEINE	
DE 10063288	A	04-07-2002	DE 10063288 A1	04-07-2002
WO 0130359	A	03-05-2001	SE 517769 C2	16-07-2002
			AU 1321101 A	08-05-2001
			EP 1227816 A1	07-08-2002
			WO 0130359 A1	03-05-2001
			SE 9903915 A	30-04-2001

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.